

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH

Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. med. F. Koller

Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Johann Jakob

von Rapperswil (Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler und P.-D. Dr. F. Koller

Zürich 1953
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH

Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. med. F. Koller

Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Johann Jakob

von Rapperswil (Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler und P.-D. Dr. F. Koller

Zürich 1953
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



INHALTSVERZEICHNIS

<i>Einleitung</i>	4
Zahl und Alter der behandelten Patienten	5
Verwendete Antikoagulantien	5
Indikation der Ak-Therapie	6
 <i>Die Blutung</i>	 7
Häufigkeit	7
Alter und Geschlecht	7
Ak-Mittel	8
Indikation der Ak-Therapie	8
Lokalisation	9
Art der Blutung	9
Alter und Geschlecht, Indikation	10
Ak-Mittel	10
Todesfälle	10
Ursache	13
excessive Gerinnungsverzögerung	14
durch Ueberdosierung	14
durch wirkungssteigernde Faktoren	14
zusätzlicher Faktor	16
unmittelbare Läsion	16
Kapillarschaden	17
Therapie	22
Prognose	23
Prophylaxe	24
 <i>Zusammenfassung</i>	 26
 <i>Literatur</i>	 28

Einleitung

Im Winter 1921/22 trat in Kanada eine Rinderkrankheit in Erscheinung, von epidemischem Charakter, gekennzeichnet durch schwere *tödliche Haemorrhagien*. Shofield fand als Ursache dieser Blutungen eine stark verlängerte Gerinnungszeit, die sich nach Verfütterung von *verschimmeltem Süßklee* entwickelte (45). Jedoch erst nach 2 Jahrzehnten eifrigen Bemühens gelang es, den wirksamen Stoff dieses «sweet clover disease», das *Dicumarol*, rein kristallin zu gewinnen (Campbell und Link 1940) (7). Bereits im folgenden Jahre wurde die Substanz in der Medizin als Antikoagulans (Ak) verwendet (Prandoni und Wright 1941) (37).

Die Antikoagulantien (Ak) vom Dicumaroltypus wurden also auf Grund ihrer *extremen Wirkung*, als toxisch wirkende Stoffe, entdeckt. Die chemische Isolierung ergab die Möglichkeit exakter Dosierung und dadurch Steuerung ihrer Wirkung bis zum gewünschten Effekt. Zahlreiche moderne Pharmaca haben eine ähnliche Entwicklungsgeschichte, wie z. B. das Pfeilgift Strophanthin, das Zellgift Nitrogen-Mustard, Strychnin als Gift der Nervenschaltstellen und Curare als Gift der motorischen Endplatten. Arzneimittel, deren toxische Wirkung in kleiner Dosis zu therapeutischen Zwecken ausgenützt wird, schliessen immer die Gefahr einer Komplikation, d. h. eines unerwünschten Grades ihrer Wirkung in sich: beim Strophanthin der Sekundenherztod, beim Nitrogen-Mustard die Panmyelopathie, bei den Ak die Haemorrhagie.

In dieser Arbeit betrachten wir die Extremwirkung der Antikoagulantien (Dicumarole, Heparin): *die Blutung*.

Wenn auch die Ak im letzten Jahrzehnt vor allem in den nordischen Staaten einen förmlichen Siegeszug antraten, indem Morbidität und Letalität der Thromboembolie, besonders post partum und postoperativ eindeutig gesenkt wurden (3, 5, 15, 52), so sind doch die Blutungen, die sie gelegentlich verursachen, die tiefere Ursache dafür, dass die Ak den Weg in die Praxis noch nicht oder jedenfalls nicht allgemein gefunden haben. Nicht ohne Grund! Denn obwohl im allgemeinen diese Blutungen quo ad sanationem sehr gutartig verlaufen, scheint der heutige Arzt in einer Zeit, da er seitens seiner Patienten für Komplikationen immer häufiger direkt haftbar gemacht wird, eine Embolie weniger zu fürchten, als eine an sich harmlose, subjektiv aber oft schwerwiegende Blutung.

Zahl und Alter der behandelten Patienten

Dieser Zusammenstellung liegen Beobachtungen an 401 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich aus den Jahren 1949 bis 1951 zugrunde.

Die 167 Männer und 234 Frauen standen im Alter von 21 bis 84 (durchschnittlich 56) Jahren.

Verwendete Antikoagulantien

Ak vom Heparintypus		
	Liquemin-Roche	25 Fälle
	Liquemin-Depot-Roche	29 Fälle
		54 Fälle
Ak vom Dicumaroltypus		
	Dicumarol = 3,3' Methyl-bis (4-oxycoumarin)	88 Fälle
	Tromexan = Bis-3,3'-(4-oxy-coumarinyl)- essigsäure-äthylester	131 Fälle
	Cumopyran = 4-hydroxycoumarin (=Antikoagulans Link No. 63) vergl. Barker et al. (2)	116 Fälle
Uebrige Dicumarolderivate (versuchsweise)		22 Fälle
		*) 357 Fälle

*) 10 Patienten sind doppelt angeführt, da mit 2 verschiedenen Ak vom vom Dicumaroltyp behandelt.

Zahlreiche Fälle wurden in den ersten Tagen gleichzeitig mit Heparin und Dicumarol behandelt. Die erwähnten 54 mit Heparin behandelten Patienten wurden ausschliesslich mit diesem Antikoagulans behandelt.

Während der Heparintherapie wurde keine regelmässige Gerinnungskontrolle durchgeführt, weil die gerinnungshemmende Wirkung bei intermittierender Verabreichung des Heparins von Stunde zu Stunde stark schwankt (27) und eine kurzdauernde Ungerinnbarkeit des Blutes erfahrungsgemäss keine schlimmen Folgen hat. Bei Verwendung der Ak vom Dicumaroltypus wurden dagegen die Gerinnungsverhältnisse anfangs täglich, später alle 2—4—7 Tage durch die Bestimmung des «Prothrombin-komplexes» nach Quick kontrolliert, und als therapeutisches Optimum eine Einstellung auf 15—25% angestrebt (100%/ = 11 sec.).

Indikation der Ak-Therapie

Die Ak wurden unter folgender Indikation verabreicht:

Beinvenenthrombose (ohne Lungeninfarkt)	150 Fälle
Lungeninfarkt	151 Fälle
Herzinfarkt	80 Fälle
verschiedene Affektionen	
(M. Buerger, art. Embolien etc.)	28 Fälle
	**) 409 Fälle

**) 8 Patienten sind doppelt angeführt, da sie an einem Herzinfarkt und gleichzeitig an einer Beinvenenthrombose litten.

Während in der Chirurgie Ak häufig nur prophylaktisch verwendet werden, steht in der Innern Medizin die therapeutische Verwendung im Vordergrund. Eine Ausnahme macht die Behandlung des Herzinfarktes, bei welchem die Ak nicht in erster Linie zur Behandlung der Coronarthrombose, sondern vor allem zur Verhütung der Thrombusbildung im linken Ventrikel mit ihren Folgen verabreicht werden. Ebenso wichtig ist aber hier die Prophylaxe der Fernthrombose in den tiefen Wadenvenen, die sich infolge der erhöhten Gerinnungsbereitschaft (46) und der langen absoluten Bettruhe bildet und die Hauptquelle der Lungenembolien bei Herzinfarkten darstellt (27).

Die Blutung

Häufigkeit der Blutungen

Tabelle 1:
Häufigkeit der Blutungen bei verschiedenen Ak

Antikoagulans	Anzahl der behandelten Fälle	Anzahl der Blutungen
Dicumarol	88	7 = 8%
Tromexan	131	18 = 14%
Cumopyran	116	10 = 9%
übrige Dicumarol-Derivate (versuchsweise)	22	
Dicumarol und Derivate	357	35 = 10%
Heparin (=Liquemin)	25	7 = 28%
Liquemin-Depot i. m.	29	11 = 38%
Heparine	54	18 = 33%
	411 *	53 = 13%

* Anmerkung Seite 5

Das *Durchschnittsalter* der Patienten, bei denen Blutungen auftraten, betrug:

Dicumarol und Derivate	58 Jahre
Heparin	53 Jahre
Totalfälle	57 Jahre

Es entspricht also ziemlich genau dem Durchschnittsalter der Gesamtzahl aller mit Ak behandelten Patienten. Bezüglich des Altersdurch-

schnitts verhielten sich Männer und Frauen gleich. Jedoch zeigten die Frauen etwas häufiger Blutungen, als die Männer.

Bei Verabreichung von Ak des Dicumarol-Typus sahen wir in 100%, bei Verabreichung von Heparin in 330% der Fälle Blutungen auftreten.

Entgegen früheren Mitteilungen, wonach bei Heparintherapie viel weniger Blutungen zu befürchten sind als bei Dicumaroltherapie (26), finden wir hier einen ganz beträchtlichen Prozentsatz von Heparinblutungen. Hervorgehoben sei, dass die verschiedenen Ak vom Dicumarol-Typus alle ungefähr gleich häufig Blutungen zeigen, obwohl die verabreichten Mengen stark variieren (Initialdosis des Tromexan 1200 mgr, des Cumopyran 150 mgr.)

Tabelle 2:

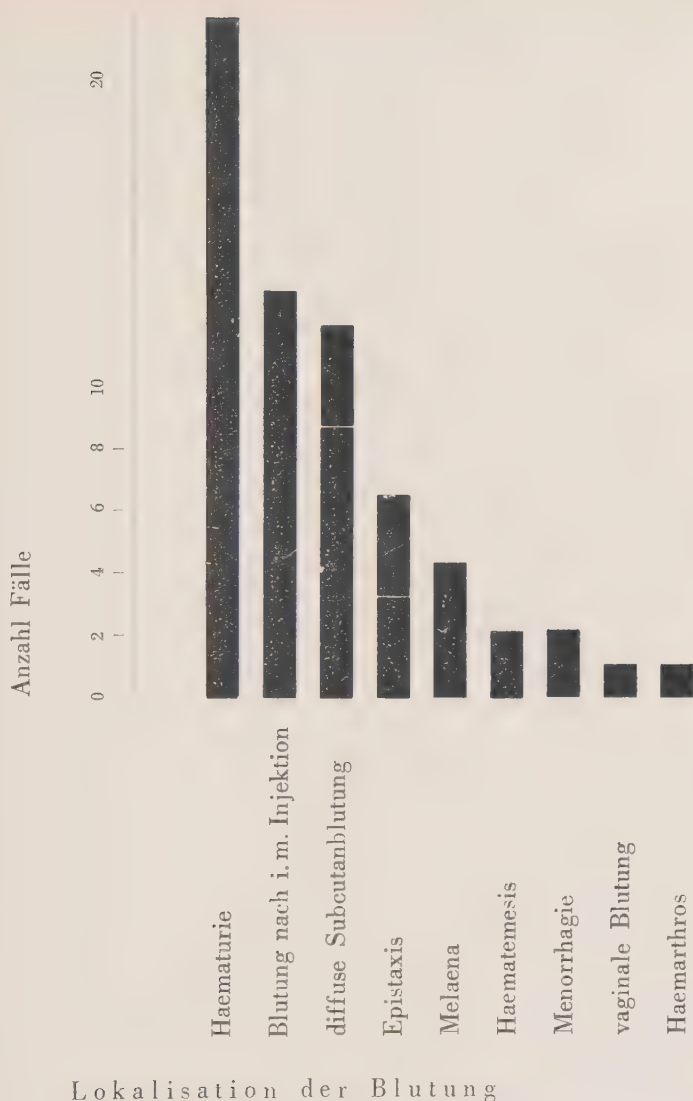
Häufigkeit der Blutungen bei verschiedenen thrombo-embolischen Affektionen

Indikationen	Anzahl der behandelten Fälle	Anzahl der Blutungen
Beinvenenthrombose (ohne Lungeninfarkt)	150	6 = 40%
Lungeninfarkt	151	32 = 210%
Herzinfarkt	80	11 = 140%
Verschiedene Affektionen (M. Buerger, art. Embolien etc.)	28	4 = 140%
	409**)	53 = 130%

**) Anmerkung Seite 6

Recht interessant ist die stark unterschiedliche Häufigkeit der Ak-Blutungen bei verschiedenen thromboembolischen Affektionen (Tabelle 2). Auffallend ist der hohe Prozentsatz von Blutungen bei Patienten mit Lungenembolien (210%) und Herzinfarkten (140%), während Thrombosepatienten recht selten Haemorrhagien zeigten (40%). Die erheblichen Unterschiede in der relativen Häufigkeit der Blutungen sind vor allem darauf zurückzuführen, dass z. B. bei der Lungenembolie die Kontraindikationen der Ak-Therapie in den Hintergrund traten. Ueber die näheren Gründe dieses unterschiedlichen Verhaltens werden wir im Kapitel «Ursache der Ak-Blutung» noch sprechen.

Fig. 1: Lokalisation der Blutung



Die Blutungen bei Antikoagulans-Therapie bevorzugen gewisse Organe:

Am häufigsten beobachtet man *Haematurien* (9, 6, 18, 41). Bei unsern 53 Patienten mit Blutungen sahen wir 22 mal, also fast bei der Hälfte der Fälle, eine *Haematurie* auftreten. Sie kündigt sich gelegentlich an durch heftige, kolikartige Schmerzen im Oberbauch und in der Nie-

rengegend. Von der leichtesten Mikrohaematurie bis zur tiefroten Makrohaematurie finden sich alle Uebergänge und Abstufungen. Deshalb wurde schon versucht, die Ak nach der Anzahl der Erythrocyten im Urin zu dosieren (42). Ein solches Unterfangen muss aber als sehr gefährlich bezeichnet werden. Wir selbst konnten bei Patienten, die auf einen «Prothrombinkomplex» von 20% eingestellt waren, während Wochen nie einen einzigen Erythrocyten im Sediment finden, während bei andern Patienten sich solche trotz konstanter Einstellung in sehr wechselnder Zahl fanden. Auch massivste Makrohaematurie beeinträchtigt die Nierenfunktion in keiner Weise; irgendwelche posthaemorrhagische Nierenfunktionsstörungen konnten wir nicht beobachten.

An zweiter Stelle stehen Blutungen in die *Subcutis* (12 Fälle). Sie gleichen den subcutanen Blutungen, die bei Haemophilie nach stumpfen Traumen auftreten. Es sind mehr oder weniger ausgedehnte Suffusionen, lokalisiert am Oberarm, der Brust- und Lendenregion. Gleich häufig wie diese «spontanen» Subcutanblutungen fanden wir bei unsern Patienten Blutungen, die von *Injektionsstellen* im Gebiet der Glutaeen und des Quadriceps ihren Ursprung nahmen (13 Fälle). Aus verständlichen Gründen sahen wir solche Injektionshaematome vor allem bei intramuskulärer Applikation von Depotliquesmin. Aber auch bei intravenöser Verabreichung von Heparin und bei der Dicumaroltherapie entstanden oft solche Haematome, besonders nach Injektion von oellöslichem Penicillin bei Verwendung dicker Kanülen. Die ganz kleinen Subcutanblutungen haben wir in unserer Statistik nicht berücksichtigt. Bei unsern 25 Fällen handelte es sich um über handteller-grosse Blutungen. Während die übrigen Haemorrhagien, einschliesslich Haematurie, im allgemeinen recht harmlos verliefen, waren diese subcutanen Blutergüsse gelegentlich ernsterer Natur. Sie schmerzten dann sehr stark, einige wurden nekrotisch, exulzierten und kamen erst nach Wochen zur völligen Abheilung.

In sieben Fällen zeigte sich eine *Epistaxis*, wohl meist traumatisch ausgelöst. Diese Nasenblutungen waren nie bedrohlich und kamen meist schon durch gewöhnliche Tamponade zum Stillstand.

Bei vier Patienten wurde eine Melaena beobachtet. Diese *Magen-Darmblutungen* waren alle beträchtlich, was sich in einem deutlichen Abfall des Haemoglobins zeigte. Eine Haematemesis wurde in zwei Fällen beobachtet.

Neben Haematurie, Subcutanblutung, Epistaxis und Magen-Darmblutung wurden andere Blutungslokalisationen nur vereinzelt beobachtet:

Bei zwei Fällen eine *Menorrhagie*, in einem Fall eine *vaginale Blutung*, bei einem weiteren Fall eine Blutung aus einem *Ulcus varicosum* und bei einem Patienten ein *Haemarthros* des linken Knies.

Während man bei der Haemophilie Gelenkblutungen besonders häufig findet, überrascht bei der Ak-Therapie, bei der die Blutungstendenz auch auf einer Gerinnungsstörung, wenn auch anderer Art, beruht, die

Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der Subcutanblutungen und des Haemarthros, der äusserst selten anzutreffen ist. Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass mit Ak behandelte Patienten eben bettlägerig und so grösseren Traumen nicht ausgesetzt sind. Jedoch behandelten wir auch mehrere Patienten ambulant während Wochen und Monaten mit Ak, ohne je eine Gelenkblutung zu sehen. Ueberraschend ist auch, dass Menorrhagien recht selten vorkommen. Dies ist aber bei unserm Krankengut verständlich, stehen doch die Patientinnen im Durchschnittsalter von 56 Jahren. Wir konnten aber doch bei jüngern Patientinnen beobachten, wie die Menstruation während der Ak-Therapie hinsichtlich Zeit und Intensität absolut normal verlief. Die uterine Blutstillung erfolgt eben offenbar vorwiegend muskulär und ist daher weniger von Gerinnungsfaktoren abhängig.

Unter unsern 151 Patienten, die wegen eines Lungeninfarktes Ak erhielten, konnten wir in keinem einzigen Fall einen *Haematothorax*, noch eine Blutung in die Luftwege beobachten. Das bei Infarkt oft vorhandene haemorrhagische Exsudat und der *blutige Auswurf* bildeten sich innerhalb gewohnter Zeit zurück und wurden durch die Ak weder gefördert, noch zeitlich verlängert. Darauf wurde schon früher hingewiesen (25, 28). Auch bei schwersten Lungeninfarkten, der wichtigsten Indikation der Ak-Therapie, sind solche komplizierende Blutungen nicht zu befürchten.

Die Art und Lokalisation der Blutung zeigt keine Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht oder der Indikation der Ak-Therapie. Einzig die Epistaxis scheint vor allem bei jüngeren Leuten aufzutreten (Durchschnittsalter 42 Jahre), ein weiterer Hinweis darauf, dass sie offenbar traumatischer Natur ist und nicht kongestiv durch Hochdruck und arteriosklerotische Veränderungen hervorgerufen wird. Dagegen tritt die Subcutanblutung vorwiegend bei älteren Patienten auf (Durchschnittsalter 60 Jahre), und zwar vor allem bei solchen mit einem Lungeninfarkt (von 25 Patienten mit Subcutanblutung haben 19 einen Lungeninfarkt).

Hinsichtlich des Typus der Ak (Heparin oder Dicumarole) konnten wir keine Unterschiede in der Lokalisation der Blutung finden. Bezogen auf die Gesamtzahl der Blutungen, zeigen Heparin und Dicumarol denselben Prozentsatz von Haematurie, Subcutanblutung, Epistaxis und Magen-Darmblutung. Einzig innerhalb der Gruppe der subcutanen Blutungen, zeigt sich eine gewisse Verschiebung insofern, als sich von den 13 Injektionsblutungen 9 bei Heparin- und nur 4 bei Dicumarol-Therapie zeigten. Offensichtlich ist dafür das Depot-Liquemin verantwortlich, das häufig an der Injektionsstelle Haematome verursacht.

Todesfälle unter Ak-Therapie

Todesfälle unter Ak-Therapie sind selten. Es muss aber doch mit der Möglichkeit tödlicher Blutungen gerechnet werden. Solche wurden

von verschiedenen Autoren mitgeteilt (4, 5, 9, 14, 20, 35, 39, 44, 48). Von unsern 401 mit Ak behandelten Patienten starben 4 infolge von Blutungen, nämlich:

Fall 3:

64-jährige Frau. Mitralstenose und -insuffizienz, massive Oedeme, beidseitiger Pleuraerguss. Leber vergrößert, dolent, Bilirubin 3.0 mg⁰/o. Rest-N 48 mg⁰/o. BD 240/160.

Massiver *Lungeninfarkt*. Während 7 Tagen *Dicumarol*. «Prothrombinkomplex» nach Quick fällt unter 5%o. Coma, Exitus letalis.

Sektionsbefund: *Encephalorrhagie* links, diffuse Dickdarmlutungen, Anaemie aller Organe. Lunge: Multiple Lungeninfarkte. Herz: Mitralstenose, Herzohrthromben rechts. Chronische Stauungsorgane. Schwere allgemeine Arteriosklerose. Leber verfettet, Subikterus.

Fall 23:

77-jähriger Mann. 1930 Magengeschwür, seither gelegentlich Magenbeschwerden. Während des jetzigen Klinikaufenthaltes Magendurchleuchtung: Magen, Oesophagus, Bulbus duodeni intakt. Jetzt wegen Suicidversuch mit Cibalgin hospitalisiert. In der Rekonvaleszenz *Thrombophlebitis* der Vena femoralis sinistra. Während 8 Tagen *Tromexan*. Quick 20—40%o. Plötzlich heftige Retrosternalschmerzen, BD-Abfall, Kollaps. Massive Haematemesis, Bluttransfusion misslingt. Exitus letalis.

Sektionsbefund: *Verblutung aus Ulcus chronicum duodeni*. Melaena, Anaemie aller Organe. Thrombophlebitis venae femoralis sinistrae.

Fall 38:

21-jährige Frau. Im Anschluss an eine Geburt beidseitige *Thrombophlebitis* der venae saphenae magnae. Miliar-Tbc. Aus diesem Grunde erhält die Patientin PAS 40 gr. pro die, *Heparin* während 5 Tagen. Am 5. Tag wird auf *Dicumarol* umgestellt. Am 6. Tag moribunder Zustand, Lungenoedem. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Haemorrhagische Diathese: *Purpura cerebri*, petechiale und ausgedehntere Blutungen in Lunge, Pleura, Epi- und Endocard, Nierenbeckenschleimhaut, *Nebennieren*, Uterus, Beckenbindegewebe. Herz: Dilatatio, besonders rechts, Lunge: verkäster Primärkomplex im linken Oberlappen. Verkäste Tbc, der hilären und paratrachealen Lymphknoten links. Miliar-Tbc. in Lunge, Leber, Milz und Uterus. Leber: Zentrale feintropfige Verfettung.

Fall 40:

60-jähriger Mann. *Herzinfarkt* (Hinterwand), Durchuntersuchung ergibt keine weiteren Störungen, ausgenommen in Urinsediment einige Leukozyten und granulierten Zylinder. Er erhält während 10 Tagen *Depotliquesmin*. Rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Rest-N-Anstieg auf 99 mg⁰/o. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Frische Blutungen im *Nebennierenmark* beidseits (mit subtotaler Nekrose der *Nebennierenrinden*), im Nierenlager links, in beiden Nieren, Pankreas, Gallenblase, Subcutis regio glutea beidseits, im Kleinhirn rechts; *Purpura cerebri* im Zentrum semiovale beidseits occipital. Herz: Subacuter plus frischer acuter Hinterwandinfarkt, leichte Hypertrophie beider Kammern, Coronarsklerose, frische Coronaritis, Arteriosklerosis universalis, Bluteosinophilie. Lunge: braune Induration, hypostatische Pneumonie. Leber: geringe gemischt-tropfige zentrale Leberverfettung.

Ob die im ersten Fall aufgetretene Encephalorrhagie auf die hochgradige Hypertonie oder die Dicumaroltherapie, oder beides zurückzu-

führen ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Wegen der lebensbedrohlichen Lungenembolie entschied man sich zur Antikoagulantientherapie, obwohl die maligne Hypertonie eine relative Kontraindikation darstellte. Die Dosierung des Dicumarols war die übliche, führte aber zu einem starken Abfall des Prothrombinkomplexes nach Quick.

Der zweite Fall zeigt, wie vorsichtig die Indikation zur Ak-Therapie bei einem früher nachgewiesenen Ulcus pepticum zu stellen ist, auch dann, wenn die Röntgenuntersuchung das Ulcus nicht mehr erkennen lässt. Auch ohne Gerinnungsstörung beträgt die Letalität der akuten Ulcusblutung schon etwa 8% (31).

Die Miliar-Tbc. muss auf Grund der Erfahrung des dritten Falles als unbedingte Kontraindikation der Ak-Therapie betrachtet werden, so wie die Streptococcensepsis. Entscheidend ist die Mitbeteiligung der Gefässe bei dieser akuten Form der Tuberkulose.

Im vierten Fall muss eine Sensibilisierung auf das Depot-Heparin angenommen werden, das wir auch bei andern Fällen gelegentlich beobachtet haben. Diese Sensibilisierung führt zu einem Abfall der Thrombocyten und zu einer Bluteosinophilie. Weshalb gerade Blutungen in die Nebennieren auftraten, ist allerdings unklar. Ein ähnlicher Fall ist von Merz mitgeteilt worden (35).

Ursache der Ak-Blutung

Mit der Ausbreitung des Indikationsbereiches der Ak auf intern-medizinische Fälle, stieg auch der Prozentsatz der Blutungen. Grosse Statistiken aus chirurgischen und geburtshilflich-gynäkologischen Kliniken zeigen Blutungen infolge Ak-Therapie in ungefähr 6% [4,8% Bruzelius (5); 5,2% Allen (1); 6—8% De Takats (11)]. Die Patienten einer geburtshilflichen Klinik sind erheblich jünger und im allgemeinen weniger schwer krank, als unsere Patienten. Nicht zufällig findet man in der Literatur bei *intern-medizinischem Krankengut* dieselben oder ähnlichen Prozentzahlen von Blutungen, wie wir sie beobachtet haben [9% Reinis (41); 10% Dehendetti (8); 12% Della Santa (9)]. *Allgemeinzustand und Alter* spielen eine ganz offensichtliche Rolle in der Pathogenese der Ak-Blutung.

Wenn während der Ak-Therapie die Gerinnungsverzögerung ein gewisses Mass überschreitet, besteht Blutungsgefahr.

Diese *excessive Gerinnungsverzögerung* kann verursacht sein durch:

Ueberdosierung
Faktoren, die die Wirkung der Ak steigern (Leber-,
Nierenschaden).

Zur Blutung kommt es aber erst, wenn zur Gerinnungsverzögerung ein *zusätzlicher Faktor*: ein Gefässschaden tritt.

Excessive Gerinnungsverzögerung

Dass ein gewisser Grad einer Gerinnungshemmung zu Blutungen führen kann, ist allerdings eine Erfahrungstatsache, die unerklärlich ist, und durch Theorien kaum erhellt werden kann. Diesen empirischen Grad kann man bei Heparintherapie durch Gerinnungszeitbestimmung nach Lee-White oder Thrombintitration nach Quick, und bei der Therapie mit Dicumarolen durch Bestimmung des «Prothrombinkomplexes» nach Quick messen. Wie schon früher erwähnt, erübrigt sich eine Kontrolle der Heparintherapie, da die Gerinnungshemmung bei intermittierender Heparinverabreichung in wenigen Stunden sehr stark wechselt. Es hat sich gezeigt, dass bei Dicumaroltherapie die Blutungsgefahr klein ist, wenn der «Prothrombinkomplex» nach Quick über 20⁰/₀ liegt (27). Sie wird umso grösser, je tiefer dieser «Prothrombinkomplex» unter 20⁰/₀ absinkt.

Nach dem Grenzwert von 20⁰/₀ «Quick» verteilen sich unsere 53 Blutungsfälle folgendermassen:

1. Nicht mit «Quick» dosierbare Heparinfälle	18 Fälle
2. Dicumarolfälle «Quick» über 20 ⁰ / ₀	14 Fälle
unter 20 ⁰ / ₀	21 Fälle
	53 Fälle

Durch Ueberdosierung:

In 14 von diesen 21 Fällen mit einem «Prothrombinkomplex» unter 20⁰/₀ lagen Dosierungsfehler vor. Mit vorsichtigerer Dosierung und häufigerer «Quick»-Kontrolle hätten diese Blutungen wahrscheinlich zum grossen Teil vermieden werden können.

Durch wirkungssteigernde Faktoren:

Bei den übrigen 7 Patienten mit «Quick» unter 20⁰/₀ war die Ueberdosierung nur eine relative, indem die Wirkung der Ak durch andere Faktoren verstärkt wurde. So zeigten 6 Fälle eine schwere Leberschädigung und in einem Fall, der letal endete, lag eine Kombinationswirkung von Dicumarol und PAS vor. (Fall No. 38). Als wirkungssteigernder Faktor kommt also vor allem ein vorbestehender *Leberschaden* in Betracht. Wenn auch der nähere Wirkungsmechanismus der Dicumarole noch nicht ganz klar ist — ob nur Verdrängen des zur Bildung von Faktor VII und Prothrombin notwendigen Vitamin K₁ oder wirklich echt toxische Wirkung — so steht doch fest: Hauptangriffspunkt der Ak vom Dicumaroltypus ist die Leber (51). Sie hemmen hier, ohne übrige Leberfunktionen zu stören (23), in erster Linie die Faktor VII- und auch die Prothrombinproduktion (30). Ist diese Leberfunktion schon zum vornherein gestört oder geschwächt, wirken kleine Dicumaroldosen stark

und schon normale Durchschnittsdosen können einen verheerenden Effekt verursachen. Leberschädigungen gelten daher als Kontraindikation einer Ak-Therapie. Bei geschädigter Leber sollten also Ak nur, wie bei unsern Patienten, in dringenden Fällen (schwere Lungenembolien etc.) verwendet werden.

Bei vielen Leberschäden (Hepatitis epidemica, Cirrhosen verschiedener Genese) findet sich im Blut ein beträchtlicher Titer eines Antithrombins. Obwohl meist nicht von heparinartigem Charakter (47), kann es die Antithrombinwirkung von Heparin verstärken und sich der gerinnungshemmenden Wirkung der Dicumarole superponieren. Jedoch möchten wir diesem Antithrombin nicht allzu grosse Wirkung zusprechen, da ja sonst lebergeschädigte Patienten keine thromboembolischen Affektionen zeigen sollten. Leberschädigung und Thromboembolie schliessen sich nach unserer Erfahrung aber keineswegs aus.

Neben der Leberschädigung haben auch *Nierenschäden* auf die Ak-Empfindlichkeit einen Einfluss, indem bei Ausscheidungsstörungen die Elimination verzögert wird. Dicumarole werden teils in abgebauter Form, teils aber auch ganz unverändert durch die Nieren ausgeschieden (38). Heparin wird zum Teil in der Leber abgebaut, teilweise erscheint es aber auch unverändert im Harn (40). Auf Grund dieser Tatsache wurde sogar schon versucht, durch künstliche Erhöhung der Ausscheidungsschwelle die Heparinwirkung zu steigern (34). Dieser Mechanismus: mangelnde Ausscheidung → höhere Konzentration im Blut von verlängerter Dauer → grössere Wirkung → Blutung, scheint theoretisch von grosser Bedeutung zu sein. Praktisch aber spielt er kaum eine Rolle, da diese Retention wohl erst wirksam in Erscheinung tritt, wenn es zu allgemeiner Stauung harnfähiger Substanzen und damit zur Uraemie kommt. In solchen terminalen Fällen wird man aber ohnehin auf eine Ak-Therapie verzichten.

In unserem Beobachtungsgut jedenfalls findet man keine ernstesten Nierenstörungen, die für Blutungszwischenfälle verantwortlich gemacht werden könnten. Bei 10 Patienten mit Blutungen lagen Nierenstörungen vor: Ausscheidungsdefizit bei allen 10 Fällen, Rest-N-Steigerung bei 4 Fällen (bis 64 mg^{0/0}), Cylinderurie und Albuminurie (bis 60^{0/00} Esbach) bei je 3 Fällen; das spezifische Gewicht lag bei allen zwischen 1015—1030; in einem Fall wurde bei der späteren Sektion eine rechtsseitige hydronephrotische Schrumpfniere festgestellt. Von diesen nierengeschädigten Patienten wurden 7 wegen Infarktus cordis mit Ak behandelt. Alle 10 Patienten zeigten zudem relativ schwere Herzschäden (3 Infarktus cordis, 5 Myodegeneratio et Insuffitientia cordis, 2 Mitralstenosen), sodass die mangelnde Nierenfunktion bei den meisten wohl cardial bedingt war (defizitäre Ausscheidung, normales bis hohes spezifisches Gewicht, Albuminurie). In der Lokalisation der Blutung zeigte sich dieselbe Verteilung wie bei nierengesunden Patienten mit Hämorrhagien. Insbesondere trat die Haematurie nicht häufiger auf.

Zusätzlicher Faktor

Ueberdosierung und wirkungssteigernde Faktoren (vor allem Leberschäden) bedingen ja eigentlich an sich noch keine Blutung. Sie senken lediglich den «Prothrombinkomplex» nach Quick in tiefe Bereiche, resp. verstärken und verlängern die Heparinwirkung. Warum sollte es aber bei schwerer gerinnbarem Blut — ungerinnbar ist es praktisch nie — in intakten Blutgefässen zu Haemorrhagien kommen? Damit es zur Blutung kommt, muss zur Gerinnungsverzögerung ein zusätzlicher Faktor: eine *Läsion der Blutgefässe* treten. Solche Läsionen im weiteren Sinne des Wortes können sein:

- unmittelbare Läsion grösserer Gefässe
(Arteriolen, kleine Venen)
- Kapillarschäden
(inkl. allergische Gefässreaktion)

Unmittelbare Läsion

Prototyp dieser Blutung ist die postoperative Blutung im Operationsgebiet. Wenn auch diese in unserem Krankengut naturgemäss ganz fehlt, so finden wir doch auch hier sehr oft ein direktes Trauma als auslösende Ursache einer Haemorrhagie. Bei unsern 53 Patienten mit 66 Blutungen verschiedener Lokalisation glauben wir mit guten Gründen für 30 Blutungen die unmittelbare Ursache in einer solchen Läsion sehen zu dürfen. Also fast die Hälfte der beobachteten Ak-Blutungen waren traumatisch ausgelöst. An erster Stelle stehen die subcutanen Blutungen nach *intramuskulären Injektionen* (13 Fälle). Aber auch unter Dicumarol und intravenöser Verabreichung von Heparin zeigten sich nach intramuskulärer Applikation anderer Medikamente (Penicillin) ausgedehnte Haematome (6 Fälle). Auch Nasenblutungen möchten wir unter diese Gruppe der direkten Läsionsblutungen zählen, da es sich wie oben ausgeführt, bei unsern 7 Fällen um vorwiegend junge Leute handelte, bei denen Hochdruck und Arteriosklerose als zusätzliche Momente auszuschliessen sind. Als Ursache der Haematemesis und Melaena fanden sich in einem Fall *Oesophagusvarizen*, bei einem andern Patienten ein *Ulcus duodeni*, und in einem weiteren Fall zeigte sich die Melaena nach einer Kolik bei Cholelithiasis. In zwei Fällen liess die Haematurie sich als Folge einer Läsion deuten: bei einer *Cystitis* mit Dauerkatheter und bei einem sichern Niereninfarkt. Auch die *Menorrhagien* gehören in diese Gruppe der unmittelbaren Läsionsblutungen. Ferner sahen wir eine schwere Blutung aus einem *Ulcus cruris*. Auch dem beobachteten *Haemarthros* des linken Knies ging ein ernstliches Trauma voran (Sturz auf den Boden). Bei all diesen Patienten fanden sich keine Anhaltspunkte für Leberstörungen, auch keine Hypertonie. Im Gegensatz zur oben erwähnten Gruppe der lebergeschädigten Patienten, die fast durchwegs bei Blutungen einen «Quick» unter 20% zeigten, fanden sich hier nur in zwei

Fällen zu tiefe Werte. Dies mag Zufall sein; denn ein Lebergeschädigter kann natürlich gerade so gut von einem Trauma betroffen werden, wie ein Lebergesunder. Es zeigt aber doch, dass wir diese Gruppe der unmittelbaren Läsionsblutungen zu Recht für sich betrachten. Die Blutung ist hier tatsächlich vor allem durch einen direkten Gewebs- und damit Gefässschaden bedingt; konkommittierende Ursachen lassen sich ausschliessen.

Kapillarschäden

Den Ak vom Dicumaroltypus wird neben der selektiven Störung der Bildung von Gerinnungsfaktoren eine *direkte kapillartoxische Wirkung* zugeschrieben. Dies wird vor allem aus Ergebnissen von Tierversuchen geschlossen (33, 21, 29). Oft, aber nicht regelmässig, wurden solche Kapillarschädigungen nach Dicumaroltherapie auch beim Menschen mittels einer Kapillarresistenzprüfung gefunden (13, 16, 24, 36, 41). Finden wir nun auch in unserm Krankengut Hinweise auf diese direkte toxische Schädigung der Kapillaren durch Dicumarole? Als vorwiegend kapillare Blutungen betrachten wir die Haematurien und diejenigen subcutanen Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit Injektionsverletzungen stehen. Wir fanden:

	Dicumarole	Heparin
subcutane Blutungen (ohne Injektionsverletzungen)	11 Fälle	1 Fall
Haematurie	15 Fälle	7 Fälle

Sowohl bei Heparin- wie bei Dicumaroltherapie finden sich *kapilläre Blutungen*, und in Anbetracht unserer viel kleinern Zahl der ausschliesslich mit Heparinen behandelten Patienten können wir sogar sagen: kapilläre Blutungen sind bei Verabreichung von Dicumarolen wie von Heparinen etwa gleich häufig anzutreffen. Sehr wichtig erscheint uns, dass gerade der Glomerulusapparat offenbar durch beide Ak in gleichem Masse tangiert werden. Somit darf aus der Tatsache der Haematurie jedenfalls nicht auf eine zusätzliche kapillarschädigende Wirkung durch Dicumarole allein geschlossen werden. Gegen eine solche toxische Wirkung sprechen aber auch folgende Beobachtungen: Einerseits finden sich diffuse subcutane kapilläre Blutungen auch bei Haemophilie, bei der ein Kapillarfaktor jedenfalls nicht im Vordergrund der Pathogenese steht, anderseits fehlen bei Ak-Behandlung die für Kapillarschäden so typischen Petechien und vielfaltigen Formen der Purpura. Man kann sich somit fragen, ob kapilläre Blutungen (diffus-subcutane und Haematurien) bei Ak-Therapie eventuell lediglich eine Folge der *verminderten Gerinnungsfähigkeit* des Blutes sind. Warum diese zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren führt, liegt noch ganz im Dunkeln. Der so verschiedenartige Angriffspunkt des Heparins und Dicumarols lässt nicht einmal Vermutungen hinsichtlich eines bestimmten Ge-

rinnungsfaktors zu. Auch der feinere Mechanismus dieser «Kapillarschädigung» durch die Gerinnungsstörung an sich lässt sich kaum theoretisch konstruieren. Warum lässt die Kapillare Erythrocyten in Massen durchtreten, die viel kleinern Eiweissmoleküle aber nicht, sodass Oedeme und Albuminurie als Komplikationen der Ak-Therapie ganz vermisst werden?

Die Beeinflussung der Kapillärwände durch verminderte Gerinnungsfähigkeit und toxische Wirkung der Ak wird an *bereits geschädigten Gefässen* deutlicher und intensiver in Erscheinung treten. Aus diesen Gründen sind schwerere *Arteriosklerose und Hypertonie* Kontraindikationen der Ak-Therapie. Arteriosklerotische Schäden wird man bei einem intern-medizinischen Krankengut mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren schon recht häufig antreffen. In 6 von unsern 53 Blutungsfällen bestand eine Hypertonie mit Werten über 150/90 mm Hg. Alle 6 Patienten erhielten Ak wegen schweren Lungeninfarkten. Bezeichnenderweise zeigten sie die eben erwähnten kapillären Blutungen (2 Patienten eine Haematurie, 3 Patienten diffuse subcutane Blutungen, ohne nachweisbares Trauma; eine Patientin — Fall No. 3 — eine letal endende Encephalorrhagie). Solche vorbestehende Kapillarschäden wird man mit dem Rumpel-Leedeschen Phänomen zu erfassen suchen. Allerdings bildet ein positiver Ausfall dieser Prüfung noch keine absolute Kontraindikation der Ak-Therapie, besonders nicht, wenn diese vital indiziert ist. Wir konnten öfters Fälle beobachten, die schon zu Beginn der Ak-Therapie einen positiven Rumpel zeigten und trotzdem mehrwöchige Behandlung komplikationslos überstanden.

Vielleicht hat auch die *Hypoxaemie*, wie sie bei unsern Patienten sehr häufig anzutreffen ist, eine schädigende Wirkung auf die Kapillaren. In dieser Richtung deuten die Tardieu'schen Blutungen, wie sie sich beim Anoxaemietod im Perikard, der Pleura visceralis etc. zeigen (12).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Pathogenese der Ak-Blutung der Faktor «Kapillarschaden» eine grosse Rolle spielt. Wir möchten nicht bestreiten, dass Dicumarole direkt kapillartoxisch wirken. Sie sind aber nicht Haupt- oder gar alleinige Ursache der Blutung.

Die zusätzliche kapillarschädigende Wirkung kann in einzelnen Fällen wahrscheinlich auch durch eine *allergische Reaktion auf das Ak-Mittel* hervorgerufen werden. Dabei ist der Angriffspunkt ein doppelter: 1. können die Kapillaren *direkt* durch das allergische Geschehen geschädigt werden, und 2. kann ihre Durchlässigkeit sehr stark erhöht werden durch einen allergischen *Thrombocytensturz*. Bei 3 von unsern Blutungsfällen finden wir Zeichen allergischer Reaktionen: In zwei Fällen trat am 10. Behandlungstag (ein Fall mit Depotliquesmin, der andere mit Dicumarol behandelt) ein Thrombocytensturz (61 000 resp. 36 000) und gleichzeitig eine Haematurie auf. Ein Fall (No. 40) endete letal, indem ebenfalls am 10. Tage der Therapie unter Depotliquesmin

Blutungen und Nekrosen beider Nebennieren, sowie eine Purpura cerebri auftraten; ferner zeigten sich hier eine Bluteosinophilie und eine frische hypererge Coronaritis.

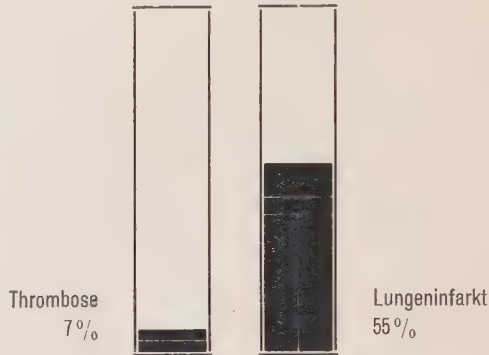
Als Ausdruck allergischen Geschehens fanden wir somit: Thrombopenie, Eosinophilie, typischen Zeitpunkt des Auftretens der Blutung (10. Tag=analogon des «*exanthème du neuvième jour*») und Nebennierenblutungen. Hinsichtlich des Zeitpunktes zeigten sich bei den übrigen Blutungsfällen keine weiteren Häufungen um den 10. Tag, die auf eine Allergie deuten würden. Natürlich kann sich die Allergie aber auch zu irgend einem andern Zeitpunkt einstellen. Tödlich endende Nebennierenblutungen, eigentliche *Nebennierenapoplexien*, fand Verdonk (50) bei einer 69-jährigen Frau ebenfalls am 10. Tag der Heparintherapie, und Merz (35) einen analogen Fall am 6. Tag der Heparintherapie bei einer 72-jährigen Patientin. Wenn auch in diesen beiden Fällen der Literatur und in einem der unsrigen (Fall No. 38) eher eine toxische als allergische Wirkung vorzuliegen scheint, so ist anderseits die Nebennierenblutung in unserm Fall No. 40 sicher vorwiegend allergischer Natur, und die Parallele zum Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom ist gegeben. Bei diesem wird zwar von Desbiolles (10), der vier seltene Fälle bei Erwachsenen beschrieb, mangels weiterer allergischer Zeichen die toxische Pathogenese in den Vordergrund gestellt. Glanzmann (17) aber beobachtete bei diesem Syndrom bei Kindern Blut- und sehr starke Gewebs eosinophilie mit gleichzeitiger Thrombopenie. Diese Befunde deuten auf eine allergische Genese des Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom.

Wir möchten anhand eines *Beispiels* zeigen, wie komplex die Frage nach der Ursache und damit einer eventuellen Verhütung der Blutung bei der Ak-Therapie ist. Dazu eignet sich besonders die Blutung unter Ak-Behandlung des Lungeninfarktes. Schon oben unter Abschnitt «Häufigkeit der Blutung» haben wir gesehen, wie auffallend viele Patienten mit Lungeninfarkten unter Ak-Therapie bluten. Unter 151 behandelten Lungeninfarkten fanden sich 32 Patienten mit Haemorrhagien=21%, während von 150 Thrombosefällen nur 6=4% Blutungen zeigten. Anderseits sahen wir dort auch, dass bei Heparintherapie Blutungen viel häufiger vorkommen (33%) als bei Behandlung mit Dicumarolen (10%). Da nun Lungeninfarkte als akutes Geschehen öfter mit Heparin allein behandelt werden, stellt sich die Frage, ob der hohe Blutungsprozentsatz der Lungeninfarkt-Patienten durch Heparin bedingt ist, oder ob umgekehrt derjenige des Heparins durch die Behandlung der blutungsgefährdeten Infarkt-Patienten so hoch liegt. Fig. 2 demonstriert, dass zwar *Liquemin* etwas *häufiger* Blutungen verursacht als Dicumarole (Thrombose-Patienten mit Dicumarolen in 3%, mit Liquemin behandelt in 7%)

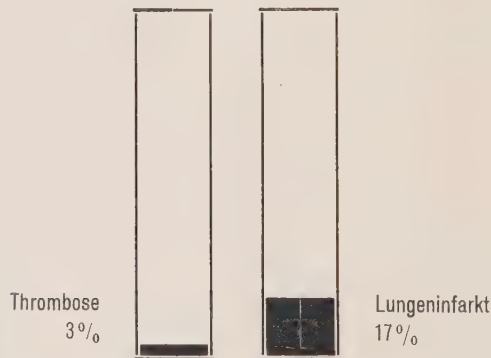
Fig. 2

Prozentsatz der Blutungen unter Heparin- und Dicumarolbehandlung
der Thrombose und des Lungeninfarktes

Heparin



Dicumarol



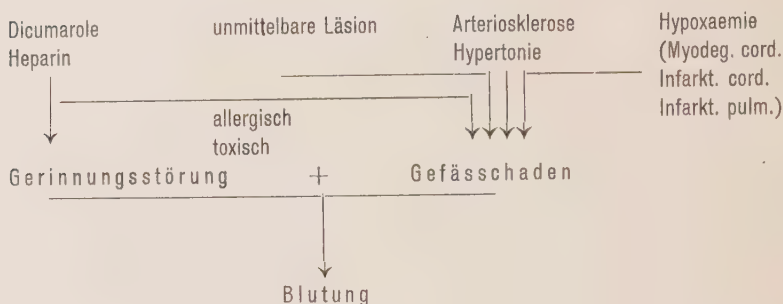
Blutungen), der Lungeninfarkt aber an sich besonders blutungsgefährdet ist, (Prozentsatz der Blutungen sowohl bei Dicumarol mit 17%, wie bei Heparinbehandlung mit 55% weit über dem Durchschnitt der bei Ak-Therapie zu erwartenden Blutungen). Den Grund für diese grosse Belastung des Lungeninfarktes mit Blutungen möchten wir weniger in der Summation der Heparinblutungstendenz mit der Infarktblutungstendenz sehen, als darin, dass eben der Lungeninfarkt aus vitalen Gründen *trotz vorhandenen Kontraindikationen* mit Ak behandelt wird. So zeigen fast die Hälfte (13 von 32) der Blutungsfälle bei Infarkten einen schweren Leberschaden oder eine Hypertonie, in 4 Fällen sogar Leberschaden und

Hypertonie zugleich. In solchen Fällen wird man eben Dicumarole meiden und Heparine verwenden, deren Wirkung im Notfall einer Blutung momentan durch Protaminsulfat aufgehoben werden kann.

Nicht ausser Acht zu lassen ist eine weitere Ursache der gehäuften Blutungen bei Lungeninfarktpatienten: *die akute Leberstauung*. Nicht nur Patienten mit schweren Leberschäden (Cirrhose etc.), reagieren sehr stark auf Ak, sondern auch solche mit leichten, klinisch kaum fassbaren Leberstauungen bei haemodynamischer Herzinsuffizienz. Es ist nicht verwunderlich, dass der Prozentsatz bei Herzinfarkt-Patienten (14%) ebenfalls recht hoch liegt, und sicher ist ganz allgemein auch die Myodegeneratio et insuffitientia cordis mit ihrer Leberstauung mitverantwortlich, dass auf medizinischen Kliniken bei Ak-Therapie so viel häufiger Blutungen gesehen werden, als auf geburtshilflich-gynaekologischen und chirurgischen Abteilungen. Sicher spielt also bei der hohen Zahl von Blutungen bei Patienten mit einem Lungeninfarkt die Leberstauung infolge Rechtsinsuffizienz des akuten cor pulmonale auch eine Rolle. Die gestaute Leber ist empfindlicher auf Ak, der «Quick» sinkt rascher und tiefer, es kommt häufiger zu Blutungen. So betrug der «Quick» bei den 22 Dicumarol-behandelten Lungeninfarkt-Patienten, die Blutungen zeigten, in $\frac{3}{4}$ der Fälle weniger als 20%. Man könnte hier einwenden, dass diese erhöhte Empfindlichkeit auf Ak lediglich eine Folge der reduzierten Nierenfunktion bei Herzdekompensierten sei, die eine schlechtere Ausscheidung und damit höhere Blutspiegel der Ak bedinge. Dass aber die Leberstauung weitaus im Vordergrund steht, zeigt sich darin, dass bei schwerer dekompensierten Patienten auch *ohne* Antikoagulantien der Faktor VII, das Prothrombin und der «Prothrombinkomplex» oft erheblich reduziert sind und durch herzaktive Glukoside mit zunehmender Re-kompensation wieder normalisiert werden (Spang et al. [43]; eigene Untersuchungen). Oft haben wir auch bei Herzinfarkt-Patienten beobachtet, dass sie in der akuten Phase sehr empfindlich auf Ak reagieren, nach Normalisierung des Pulses, Rückgang der Temperatur, der Cyanose, des Meteorismus, und der Leberstauung aber viel höhere Dosen des Mittels benötigen.

Neben der erhöhten Blutungstendenz unter Liquemin, der häufigen Kontraindikationen und der akuten Leberstauung infolge Insuffizienz des cor pulmonale, spielt bei der hohen Blutungsgefahr des Lungen- wie auch des Herzinfarktes *die Hypoxaemie* vielleicht auch eine Rolle. Wahrscheinlich greift sie nicht die Leber an, beeinflusst damit auch nicht die Gerinnungsfaktoren, sondern schädigt die Kapillaren direkt. Auffallend in dieser Beziehung ist, dass von den in unserem Krankengut beobachteten kapillären Subcutanblutungen (ohne diejenigen durch Injektionen verursachten) sich die allermeisten bei Ak-Therapie des Lungeninfarktes ereigneten.

Aus unserem Krankengut erhellt, wie weitschichtig die näheren Ursachen einer Blutung bei Ak-Therapie sein können. Extreme Fälle ausgenommen, (z. B. eindeutiges Trauma), werden wohl immer mehrere Faktoren an einem Blutungsereignis beteiligt sein. Bald wird dieser, bald ein anderer mehr hervortreten. Immer aber sollte auf das Zusammenspiel aller dieser Faktoren geachtet werden, und man sollte sich hüten, *einen* Faktor (wie z. B. die Kapillartoxizität der Dicumarole) durch Verallgemeinerung zum Schlagwort werden zu lassen. Nachfolgendes Schema fasst nochmals die Ursachen zusammen, die zu einer Blutung führen können.



Therapie der Blutung

Hauptursache der Blutung ist die Gerinnungsstörung. Wird sie beseitigt, sistiert die Blutung. Allerdings muss dazu der «Prothrombinkomplex» nach Quick nicht unbedingt die Norm von 90—100% wieder erreichen. Ist die Blutung vor allem durch ein zu tiefes Absinken des «Quick» unter den therapeutischen Optimalbereich von 20—30% bedingt, genügt oft schon die Rückkehr in diesen Bereich, um die Blutung zum Stillstand zu bringen (28). Liegen aber vorwiegend traumatisch ausgelöste Blutungen vor, wird die Blutung meist auch schon gestillt werden können, wenn der «Quick» auf 50—70% angestiegen ist. In den meisten Fällen genügt deshalb allein schon ein *vorübergehendes Absetzen* der Dicumarole, um diesen «Quick»-Anstieg zu erreichen und dank der flüchtigen Wirkung der Heparine wird auch bei ihnen das Aussetzen der Therapie ausreichen, um die Blutung zu stillen. So genügten bei unseren 53 Patienten mit Blutungen die alleinige Unterbrechung der Ak-Therapie in 60% der Fälle, (bei 31 Patienten), um ohne jegliche weitere Massnahme die Blutung zum Stillstand zu bringen. In bedrohlicher erscheinenden Fällen kann die Normalisierung der Gerinnungsfähigkeit bei Heparintherapie durch *Protaminsulfat* sehr rasch herbeigeführt werden. Bei unseren 18 Heparin-Blutungsfällen wurde dies nur 4 mal als notwendig erachtet. Die Hebung des «Quick» bei Dicumarol-

behandelten Patienten kann mit *Vitamin K₁* beschleunigt werden. In 11 Fällen wurde zu diesem Zwecke, wenn auch mit geringem Erfolg, Synkavit, das wasserlösliche Vitamin K, verwendet, und in 5 Fällen das erst zu dieser Zeit erhältliche oellösliche natürliche Vitamin K₁, das sich als ganz ausserordentlich aktiver Antagonist der Dicumarolpräparate erwies. Bei ganz schwerwiegenden und foudroyanten Blutungen bleibt als ultimum refugium die Frischbluttransfusion, um einerseits in kürzester Zeit die mangelhafte Gerinnungsfähigkeit wieder zu normalisieren, und anderseits den akuten Blutverlust zu kompensieren. Nur bei 3 Patienten musste zu dieser letzten Massnahme gegriffen werden: bei 2 schweren Fällen von Melaena mit ausgedehnten Suffusionen und bei dem letal endenden Fall No. 23, der aus einem ulcus duodeni blutete. In weiteren 3 Fällen erwies sich wegen eines starken Abfalls des Haemoglobins (auf 46%) einige Tage nach stattgehabter Blutung eine Transfusion als nötig. Also auch dies eine Massnahme, die recht selten notwendig sein wird.

Prognose der Blutung

Abgesehen von den seltenen tödlichen Blutungszwischenfällen ist die *Prognose der Ak-Blutung eine gute*. Nur in wenigen Fällen ist die Blutung wie oben gesagt, so stark, dass sich Zeichen der Anaemie zeigen. Bei zweckmässiger Therapie ist die Blutung nie von längerer Dauer. Auch massive Haematurien waren meist nach 1—2 Tagen gestillt. Hinsichtlich der Folgen der Haemorrhagie ist die Prognose je nach Lokalisation verschieden. Massive Haematurien — und wegen deren Häufigkeit scheint uns diese Feststellung sehr wichtig — lassen nicht die leisen Spuren einer Nierenfunktionsstörung zurück. Subcutanblutungen dagegen verursachen oft Schäden, zu deren Sanierung viele Wochen nötig sind (grosse nekrotisierende Ulcerationen; in einem Fall Ischiasdicus-Schädigung).

Die Gefahr eines *Rezidivs* bei erneuter Ak-Therapie nach dem Blutungsereignis ist natürlich je nach auslösender Ursache verschieden, ganz allgemein aber ist sie sehr gering. Darauf hat auch schon v. Kaulla hingewiesen (22). Fast die Hälfte unserer Blutungspatienten (22 Fälle) erhielten einige Tage nach der Haemorrhagie erneut Ak während 3—97 Tagen (durchschnittlich 1 Monat). Nur in 3 dieser Fälle beobachteten wir eine 2. Blutung und zwar: In einem Fall nach einer Haematurie eine Epistaxis, in einem anderen Fall nach einer Menorrhagie eine Haematurie, und in einem 3. Fall nach allgemeinen Subcutanblutungen erneut solche Suffusionen. Von diesen 22 Patienten hatten 16 eine Haematurie und bei keinem einzigen wiederholte sich eine solche! Auch dies ist eine Tatsache, die darauf hindeutet, dass für eine Blutung offenbar verschiedene Momente mitverantwortlich sind, und nicht allein eine Kapillarschädigung durch Dicumarol.

Prophylaxe der Blutung

Die wichtigste prophylaktische Massnahme ist die Kontrolle der Dicumaroltherapie durch den «*Prothrombinkomplex*» nach Quick. Was die Pupille für die Aethernarkose, ist der «Quick» für die Dicumaroltherapie! Blind, ohne Steuerung ausgeführt, sind beide entweder wirkungslos, oder dann gefährlich.

In neuerer Zeit wird besonders aus Frankreich neben oder sogar anstelle des «Quick» eine zusätzliche Kontrolle durch den *Heparintoleranztest* gefordert (49). Man scheint aber damit praktisch nicht viel bessere Resultate zu erhalten. So haben Beaumont et al. (4) bei 450 intermedizinsichen Fällen, die im Durchschnittsalter von 50—60 Jahren standen (also bei einem Krankengut, das genau dem unsrigen entspricht) die Dicumarol-Therapie mit dem «Quick» und dem Heparintoleranztest zugleich kontrolliert und trotzdem gleich viele Komplikationen gesehen wie wir (8% Blutungen, 4 Todesfälle). Bei diesen Komplikationen waren die Heparintoleranzwerte in 19 Fällen noch innerhalb der gewünschten Grenzen und nur in 13 Fällen in die angebliche Gefahrenzone verschoben.

Neben der direkten Kontrolle der Gerinnungsvalenz ist auch eine *klinische Ueberwachung* der Patienten von grosser Wichtigkeit. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn sich eine Mikrohaematurie zeigt, oder der Patient über plötzliche Schmerzen im Glutaealgebiet (tiefe, noch unsichtbare Haematome) klagt. Zu beachten ist ferner, dass irgendwelche Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Empfindlichkeit auf Ak stark erhöhen kann.

Durch «Quick»-Kontrolle und klinische Ueberwachung kann eine Hauptursache der Blutung, eine allzu starke Reduktion der Gerinnungsfähigkeit, weitgehend vermieden werden. Aber auch an anderen ursächlichen Punkten kann angegriffen werden. Selbstverständlich wird man *Traumen* nach Möglichkeit zu vermeiden suchen. Aus diesem Grunde sollten intramuskuläre Injektionen, vor allem solche, die dicke Nadeln erfordern, während der Ak-Therapie nicht vorgenommen werden. So könnte die grosse Zahl der Glutaealblutungen sicher bedeutend reduziert werden. Nicht unnötig dürfte in diesem Zusammenhang die Bemerkung sein, dass Thrombophlebitiden, auch wenn sie fieberhaft verlaufen, in erster Linie nicht Penicillin, sondern Ak verlangen.

Man könnte auch versuchen, die Kapillaren direkt zu beeinflussen und bestehende oder Ak-bedingte Schäden zu mildern durch prophylaktische Verabreichung von Vitamin C, besser aber von solchen der Vitamin-P-Gruppe, vor allem *Rutin* (18, 19, 32). Zu diesem Zwecke wurde auch schon Pyramidon empfohlen (36). Schliesslich könnten auch Antihistaminica, die die Kapillarpermeabilität erhöhen (24), versucht werden.

Zur Vermeidung von unliebsamen Blutungen sind natürlich auch die *Kontraindikationen* der Ak-Therapie zu beachten, wie haemorrhagi-

sche Diathesen, Leber- und Nierenschäden, Hochdruck und Arteriosklerose, hohes Alter und Kachexie. Naturgemäss lassen sie sich aber gerade bei intern-medizinischen Kranken weniger genau einhalten. Deshalb gilt hier: Ebenso wichtig wie die Kontraindikation ist die strikte Indikation! Da die Antikoagulantien ziemlich differente Pharmaca sind, sollen sie nicht verwendet werden *ut aliquid fiat*. Liegt aber z. B. eine massive Lungenembolie vor, so sind sie indiziert, auch wenn eine Lebercirrhose, eine Albuminurie oder ein erhöhter Blutdruck besteht.

Zusammenfassung

1. Bei 401 Patienten der intern-medizinischen Universitätsklinik Zürich wurden unter Antikoagulantien-Therapie mit Heparin und Dicumarolen in 53 Fällen Blutungen, wovon 4 tödliche, beobachtet.
2. Am häufigsten traten Haematurien und Subcutanblutungen auf.
3. Die Blutung ereignet sich, wenn zu einer excessiven Gerinnungsstörung ein Blutgefässschaden tritt.

Ursachen der excessiven Gerinnungsstörung sind:

Ueberdosierung
gesteigerte Wirkung der Antikoagulantien infolge eines
Leber- oder Nierenschadens.

Als Blutgefäss-Schäden werden diskutiert:

unmittelbare Läsion
Arteriosklerose und Hypertonie
direkte kapillartoxische Wirkung der Antikoagulantien
Allergie
Hypoxaemie
Wirkung der verminderten Gerinnungsfähigkeit auf die
Durchlässigkeit der Kapillarwand.

4. In den meisten Fällen genügte das Absetzen der Antikoagulantien allein, um die Blutung zum Stillstand zu bringen. Selten musste Protaminsulfat, resp. Vitamin K verwendet werden. Nur in ganz wenigen Fällen war eine Frischbluttransfusion notwendig.
5. Gesamthaft betrachtet ist die Prognose der Antikoagulantien-Blutung gut. Insbesondere hinterlässt die häufige Haematurie keinen Nierenschaden.
Recidive der Blutung bei erneuter Antikoagulantien-Therapie sind sehr selten.
6. Als wichtigste Blutungsprophylaxe sind zu nennen:
Kontrolle der Dicumaroltherapie durch exakte Bestimmung des «Prothrombinkomplexes» nach Quick.
Klinische Ueberwachung des Patienten.
Vermeiden von Traumen (intramuskuläre Injektionen sind zu unterlassen).

In Uebereinstimmung mit der Literatur stellen wir fest, dass Blutungen unter Antikoagulantientherapie bei intern-medizinischen Kranken doppelt so häufig zu erwarten sind (11%), als bei Patienten chirurgischer und geburtshilflich-gynäkologischer Kliniken (6%).

In seltenen, ausserordentlichen Fällen beobachteten wir, wie verschiedene Autoren, tödliche Blutungen.

Patienten einer intern-medizinischen Klinik sind im Durchschnitt älter und in ihrer Gesundheit umfassender und schwerwiegender gestört als diejenigen chirurgischer und geburtshilflich-gynäkologischer Abteilungen. Blutgefäss-Schäden verschiedenster Art und eigentliche Kontraindikationen der Antikoagulantien-Therapie sind daher häufiger anzutreffen.

In Anbetracht der allgemein guten Prognose der Blutung, treten aber bei schweren thromboembolischen Affektionen die Kontraindikationen in den Hintergrund: bei massiver Lungenembolie sind Antikoagulantien trotz eines Leber-, Nieren- oder Gefäss-Schadens indiziert.

Herrn P.-D. Dr. med. F. Koller möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Ueberlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen.

LITERATUR

- 1) Allen E. V., et al.: The use of dicumarol as an anticoagulant. Experience in 2307 cases. *Ann. int. Med.* 27, 371 (1947).
- 2) Barker N. W., Hansen H. H., Mann F. D.: Bishydroxycoumarin, Ethyl bishydroxycoumaracetat, and 4-Hydroxycoumarin Anticoagulant No. 63. *J. A. M. A.* 148, 275 (1952).
- 3) Bauer G., Jorpes E.: Heparin als Thrombosemittel. Uebersicht über die gegenwärtige Lage dieser Frage in Schweden. *Nord. med.* 22, 1003 (1944).
- 4) Beaumont J. L. et al.: Les accidents du traitement anticoagulant. *Sem. Hôp. Par.* 46, 1932 (1952).
- 5) Bruzelius S.: Dicumarin in clinical use. *Acta chir. scand.* 112, suppl. C (1945).
- 6) Burke G. E., Wright I. S.: Tromexan, experimental and clinical properties. *Circulation* 3, 164 (1951).
- 7) Campbell H. A., Link K. P.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallisation of the hemorrhagic agent. *J. biol. Chem.* 138, 21 (1941).
- 8) Debenedetti G.: Esperienze cliniche sull'estere etilico dell'acido bis 3-3' (4-ossicumarinil) acetico. *La Settimana Medica* 13, 339 (1951).
- 9) Della Santa R.: Un nouvel anticoagulant de synthèse: le tromexan. *Schweiz. med. Wschr.* 79, 195 (1949).
- 10) Desbiolles L.: Das Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom bei Erwachsenen. *Helvet. med. Acta* 13, 172 (1946).
- 11) De Takats G.: Anticoagulant therapie in surgery. *J. A. M. A.* 142, 8, 527 (1950).
- 12) Dettling J., Schönberg S., Schwarz F.: *Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.* Karger Verlag Basel 1951.
- 13) Deutsch E., Frischauf H.: Ueber die Beeinflussung der Kapillarpermeabilität durch Tromexan. *Klin. Med.* 9, 385 (1951).
- 14) Duff J., Shull W. H.: Fatal hemorrhage in dicumarol poisoning. *J. A. M. A.* 139, 762 (1949).
- 15) Foley W. T., Wright I. S.: Long term anticoagulant therapie for cardiovascular diseases. *Amer. J. med. Sci.* 217, 136 (1949).
- 16) Frischknecht W.: Ueber die Prüfung der Capillarresistenz beim Menschen. *Cardiologia* 9, 76 (1945).
- 17) Glanzmann E.: Beitrag zur Klinik, Haematologie und Pathologie des Syndroms von Waterhouse-Fridrichsen. (Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern). *Jb. Kinderheilkunde* 139, 49 (1933).
- 18) Hartenbach W.: Die Einwirkung von Dicumarol auf die Leberfunktion und das Kapillarsystem. *Dtsch. med. Wschr.* 11, 340 (1951).
- 19) Johow R.: *Med. Klin.* 45, 1288 (1949). zit. nach Jürgens, J.: *Aerzt. Wschr.* 24, 406 (1949).
- 20) Johow R., Thies H. A.: Ueber Dicumarinintoxikation. *Med. Klin.* 45, 1161 (1950).
- 21) Jürgens R.: *Z. Vitaminforschung* 29, 342 (1948). zit. nach Deutsch E.: *Klin. Med.* 9, 385 (1951).

- 22) v. Kaulla K. N.: Tromexan, ein neues Anticoagulans; Klinische Ergebnisse Dtsch. Med. Wschr. 38, 1259 (1950).
- 23) Koller F.: Ueber ein peroral wirksames gerinnungshemmendes Pharmakon (3,3-Methylen-di-(4-oxy-cumarin). Helvet. med. Acta 11, 55 (1944).
- 24) Koller F., Diem E.: Die Beeinflussung der Kapillar-Resistenz durch exogene und endogene Faktoren. Schweiz. med. Wschr. 75, 753 (1945).
- 25) Koller F.: Zur Prophylaxe und Therapie der Thrombose. Aerztl. Mh. 2, 381 (1946).
- 26) Koller F., Pedrazzini A.: Ueber die Gefahr unkontrollierter Dicumaroltherapie. Schweiz. med. Wschr. 77, 911 (1947).
- 27) Koller F.: Die Prophylaxe und Therapie der Thrombose mit Anticoagulantien. Helvet. med. Acta 16, 184 (1949).
- 28) Koller F.: Ist die Anticoagulantientherapie der Thromboembolie ausserhalb des Spitals möglich? Praxis, 4, 68 (1950).
- 29) Kuschinsky G., Ludewig H.: Permeabilitätsveränderungen durch Dicumarol unabhängig von Aenderungen der Prothrombinzeit. Arch. exper. Path. und Phar. 210, 404 (1950).
- 30) Loefliger A.: Ueber den Nachweis eines neuen Blutgerinnungsfaktors: Faktor VII. Diss. Wien Zschr. inn. Med. 5, 169 (1952).
- 31) Markoff N.: Klinik und Therapie der massiven Magen-Darmblutung. Hans Huber Verlag Bern 1950.
- 32) Matis P.: Verhütung dicumarolbedingter Gefässschäden durch Rutin, unter besonderer Berücksichtigung der Thromboembolieprophylaxe. Dtsch. med. Wschr. 74, 1576 (1949).
- 33) Mc Carter J. C., Bigham J. B., Meyer O. O.: The pathologic findings after the administration of dicumarol. Amer. J. Path. 20, 651 (1944).
- 34) Mc Cleery R. S.: Surgery 24, 348 (1948), zit. nach Halst Th.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol. S. Hirzel Verlag Zürich 1950.
- 35) Merz W. R.: Nebennierenapoplexie bei Heparinverabreichung. Schweiz. med. Wschr. 82, 590 (1952).
- 36) Neumayr A., Schmid J.: Kapillarpermeabilität und Antithrombon. Schweiz. med. Wschr. 78, 616 (1948).
- 37) Prandoni A., Wright I. S.: The dicoumarin 3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin), its pharmacologie and therapeutic action in man. J.A.M.A. 120, 1015 (1942).
- 38) Pulver Q., v. Kaulla K. N.: Ueber Resorption und biologische Inaktivierung des neuen Antithromboticums Tromexan. Schweiz. med. Wschr. 78, 956 (1948).
- 39) Rehn E., Halse T.: Fünf Jahre postoperative Dicumarolprophylaxe. Dtsch. med. Wschr. 74, 1552 (1949).
- 40) Reinert M., Winterstein A.: «Contribution to the study of Heparin». Arch. int. Pharmacodyn 62, 47 (1939).
- 41) Reinis Z., Kubik M.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Präparat der Cumarinreihe. Schweiz. med. Wschr. 78, 785 (1948).
- 42) Riecke G.: Kann der Grad der Mikrohaematurie als Testmethode bei der Behandlung mit Anticoagulantien verwendet werden? Med. Welt 6, 178 (1952).
- 43) Spang K., Keller C., Hartert H.: Digitalis und Blutgerinnung. Dtsch. med. Wschr. 93, 22 (1951).
- 44) Schoen R., Tischendorf W., Wepler W.: Schäden durch Dicumarol. Münch. med. Wschr. 93, 22 (1951).

- 45) Shofield: Canad. Vet. Res. 374 (1922). zit. nach Halse T.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol. S. Hirzel Verlag Zürich 1952.
- 46) Schwarz E., Usteri C., Koller F.: Heparinresistenz und Heparinüberempfindlichkeit. Acta haemat. 4, 148 (1950).
- 47) Schwarz E., Wanner J., Koller F.: Ueber ein antithrombisch wirkendes Anticoagulans bei Leberkrankheiten. Acta haemat. 6, 70 (1951).
- 48) Sklevin E. L., Lederer M.: Uncontrollable hemorrhage after dicumarol therapy. Ann. int. Med. 21, 332 (1944).
- 49) Soulier J.-P., le Bolloch A.-G.: Le test de tolérance à l'héparin in vitro dans le controle du traitement par la dicoumarine. Presse méd. 60, 1031 (1950).
- 50) Verdonk G. J.: Ned. Tsch. Geneesk 3, 2409 (1947). zit. nach Merz (siehe No. 35).
- 51) Warner E. D., Brinkhouse K. M., Smith H. P.: Amer. J. Physiol. 114, 667 (1936). zit. nach Halse T.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol. S. Hirzel Verlag Zürich 1950.
- 52) Zilliacus H.: Report of the results of five years treatment of thrombosis and pulmonary embolism at a series of Swedish hospitals during the years 1940—45. Acta med. scand. supp. 171, 1 (1946).

CURRICULUM VITAE

Am 13. Juli 1926 wurde ich in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und die Literarabteilung des Kantonalen Gymnasiums, wo ich 1945 das Maturitätsexamen ablegte. Das Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Zürich und schloss es 1951 mit dem Staatsexamen ab.

Vom Januar 1952 bis Februar 1953 arbeitete ich im Gerinnungsphysiologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Leitung P.-D. Dr. med. F. Koller) und seit Frühjahr 1953 als Assistenzarzt an der Clinica militare federale in Novaggio (Tessin).

